Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

β_2-Mikroglobulinkonzentration bei primärer Hypertonie und bei einem Patienten mit transplantierter Niere

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÜRGEN MOHR
aus Remscheid

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0043

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

β_2-Mikroglobulinkonzentration bei primärer Hypertonie und bei einem Patienten mit transplantierter Niere

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÜRGEN MOHR
aus Remscheid

1980

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter:	Professor Dr. R. Rössler
	(Professor Dr. M. Eggstein)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
1.	Einleitung	
1.1.	Historischer Überblick	3
1.2.	Problemstellung	4
2.	Material und Methoden	
2.1.	Patienten	5
2.2.	Reagenzien	6
2.3.	Testprinzip	6
2.4.	Auswertung	7
3.	Ergebnisse	
3.1.	$ß_2$-Mikroglobulin bei Gesunden und bei primärer Hypertonie	8
3.2.	$ß_2$-Mikroglobulin und Natrium	1o
3.3.	$ß_2$-Mikroglobulin und Kalium	1o
3.4.	$ß_2$-Mikroglobulin und Kreatinin	12
3.5.	$ß_2$-Mikroglobulin und Plasmareninaktivität	13
3.6.	$ß_2$-Mikroglobulin und Lebensalter	14
3.7.	Lebensalter und mittlere Blutdruckwerte	16
3.8.	$ß_2$-Mikroglobulin und mittlere Blutdruckwerte	17
3.9.	Ergebnisse der Untersuchung am Patienten mit Nierentransplantat	
3.9.1.	Fallbeschreibung	18
3.9.2.	$ß_2$-Mikroglobulinwerte des Patienten mit Nierentransplantat	19
4.	Diskussion	
4.1.	$ß_2$-Mikroglobulinkonzentration im Serum bei Gesunden und bei Hypertonikern ohne eingeschränkte Nierenfunktion	2o
4.2.	$ß_2$-Mikroglobulin und Kreatinin, Natrium, Kalium und Plasmareninaktivität bei Hypertonikern	21
4.3.	$ß_2$-Mikroglobulin und Lebensalter der Hypertoniker	22

4.4.	Hochdruck und Lebensalter	23
4.5.	$ß_2$-Mikroglobulin und Hochdruck der Patienten mit primärer Hypertonie	24
4.6.1.	$ß_2$-Mikroglobulinkonzentration und Funktionsfähigkeit einer transplantierten Niere	25
4.6.2.	Fibrinogenspaltprodukte und $ß_2$-Mikroglobulin	27
5.	Zusammenfassung	29
6.	Literaturverzeichnis	3o
7.	Lebenslauf	37

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

$ß_2$-Mikroglobulin wurde 1968 von Berggård und Bearn (1) im Urin von Patienten mit tubulären Nierenerkrankungen isoliert. Bei der für die Erkrankung charakteristischen Proteinurie lag es in verhältnismäßig hohen Konzentrationen vor. $ß_2$-Mikroglobulin ist ein Spurenprotein, das aus einer Polypeptidkette besteht mit etwa 1oo Aminosäureresten. Sein Molekulargewicht beträgt 11 800 Dalton. Nachgewiesen wurde es bisher im Serum, Urin, Liquor, Speichel, Kolostralmilch und in der Amnionflüssigkeit (1, 12, 17, 22, 3o). Das Verhältnis der Konzentration von $ß_2$-Mikroglobulin und Albumin im Urin kann als Maß gelten zur Unterscheidung von tubulärer und glomerulärer Proteinurie (22). $ß_2$-Mikroglobulin liegt als freies Monomer sowohl im Serum als auch im Urin vor, deshalb kann es relativ leicht die Glomerulumschranke passieren. Da im Urin gesunder Vergleichspersonen jedoch nur geringe Mengen an $ß_2$-Mikroglobulin enthalten sind, muß es zu einem hohen Grad aus dem Ultrafiltrat im proximalen Nierentubulus rückresorbiert werden. Wie Bernier und Conrad (2) nachwiesen, wird radiojodmarkiertes $ß_2$-Mikroglobulin, intravenös appliziert, von der Rattenniere katabolisiert. Außerdem spricht für den oben erwähnten Zusammenhang, daß ein paralleler Anstieg von Kreatinin und $ß_2$-Mikroglobulin zu beobachten ist im Serum von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (31, 32). Seit 1974 ist erwiesen, daß $ß_2$-Mikroglobulin aus dem Ultrafiltrat der Niere in die proximalen Tubuluszellen

aufgenommen wird. Dort wird es von den Lysosomen katabolisiert (19). 1972 wiesen Smithies und Poulik (29) nach, daß eine Übereinstimmung besteht zwischen Peptidketten der Immunglobuline und der Aminosäurensequenz des $ß_2$-Mikroglobulins. Während das Protein in Thrombozyten und Leukozyten bestimmt werden konnte, fand man es in Erythrozyten nicht (1o, 11). Die Zellen des lymphatischen Systems produzieren $ß_2$-Mikroglobulin (3). In verschiedenen zellgebundenen HL-A-Antigenen kann das Protein den konstanten Teil ersetzen (2o).

Urämiker und Dialysepatienten nach beidseitiger Nephrektomie zeigen einen erhöhten Serumspiegel (22). Bisher gelang es jedoch nicht, die Funktion des Proteins zu klären oder einen Zusammenhang aufzuzeigen zwischen den verschiedenen Pathologien und einer - wie auch immer gearteten - biologischen Funktion des $ß_2$-Mikroglobulins.

1.2. Problemstellung

Der arterielle Hochdruck ist eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen. Zusammen mit der Arteriosklerose verursacht die Hypertonie fast die Hälfte aller Todesfälle, also mehr als maligne Tumoren oder gar als Infektionskrankheiten. Deshalb ist der Früherkennung und Klärung des Hochdrucks ein hoher Wert beizumessen. Bei der Einteilung der Hochdruckformen dienen die Nierendurchblutung (renovaskuläre Hypertonie) und die Funktionsfähigkeit des Glomerulums (renoparenchymale Hypertonie) als Parameter, um

von der essentiellen oder primären (72,6 % aller Hochdruckpatienten) die renale oder sekundäre Hypertonie zu unterscheiden. Daneben läßt sich die sekundäre Hochdruckform noch untergliedern in die prozentual unerhebliche endokrine Hypertonie, den Hochdruck bei organischen Erkrankungen des Nervensystems, eine Erhöhung des Blutdrucks in der Gravidität und die kardiovaskuläre Hypertonie. Bislang ist eine Zuordnung zur renalen Hypertonie über die Parameter der glomerulären Nierenfunktion (Kreatininanstieg) oder über röntgenologische Methoden (Nierenarterienangiographie) möglich. Untersuchungen über den Serumspiegel des $ß_2$-Mikroglobulins bei Hypertonikern liegen noch nicht vor. Da aber der Anstieg dieses Proteins erwiesenermaßen ein Maß für die Funktionsfähigkeit des Glomerulums ist, liegt es nahe, nach einem Zusammenhang zwischen $ß_2$-Mikroglobulin und Hypertonieformen zu suchen, die noch nicht eindeutig einer renalen Genese zugeordnet werden können.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Aus dem Patientengut der Medizinischen Universitäts-Poliklinik wurden innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren 9o Patienten mit primärem Hochdruck ausgewählt. Es handelte sich um 29 Frauen und 61 Männer im Alter zwischen 15 und 75 Jahren. Hinzu kam eine Gruppe von 18 gesunden Vergleichspersonen, 8 Männer und 1o Frauen im Alter von 17 bis 66 Jahren. Außerdem wurde die Funktion einer transplantierten Niere bei einem Kranken über einen Zeitraum von

18 Monaten beobachtet.

Die Hypertoniker wiesen mittlere Blutdruckwerte auf im Bereich zwischen 12o mm und 223 mm Quecksilbersäule. Die Natrium-, Kalium-, Kreatininwerte und die Plasmareninaktivität im Serum lagen im Normbereich.

2.2. Reagenzien

Bei der Durchführung der Untersuchung wurde der Phadebas-$ß_2$-micro-Test verwendet. Ein Kit dieser handelsüblichen Packung enthält Sephadex-Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Komplex mit Antikörpern aus Kaninchenserum (lyophilisiert), $ß_2$-Mikroglobulin-Standard, ^{125}J-$ß_2$-Mikroglobulin und außerdem Tween-Lösung sowie Puffersubstanz. Ein Kit Phadebas-$ß_2$-micro-Test ist für 5o Ansätze vorgesehen, damit lassen sich 18 Patienten jeweils in Doppelbestimmungen untersuchen.

2.3. Testprinzip

An spezielle Sephadex-Partikel als Trägermatrix sind Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Antikörper angekoppelt. Zur Ermittlung der Konzentration von $ß_2$-Mikroglobulin in einer Testprobe wird bestimmt, in welchem Ausmaß das in ihr enthaltene $ß_2$-Mikroglobulin die Antikörperbindungsstellen für das dem Ansatz in konstanter Menge zugesetzte radioaktiv markierte $ß_2$-Mikroglobulin blockiert. Die Kapazität der Blockierung der Testprobe wird dann mit der von Eichproben einer parallel laufenden Eichserie verglichen, zu der Verdünnungen eines $ß_2$-Mikroglobulin-Standards von bekanntem Gehalt ein-

gesetzt werden. Im Testgang werden zunächst Proben mit einer bestimmten Menge an ^{125}J-$ß_2$-Mikroglobulin-Lösung und einer Suspension an Immunosorbens (Sephadex-Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Komplex) gemischt und während drei Stunden bei Raumtemperatur unter ständigem Schütteln inkubiert. Anschließend werden gebundenes und freies $ß_2$-Mikroglobulin durch Zentrifugieren getrennt und das im Überstand freie Protein entfernt. Dann wird die von den Immunosorbenspartikeln gebundene Radioaktivität gemessen. Sie variiert invers mit der in den Test- und Eichproben enthaltenen Menge an unmarkiertem $ß_2$-Mikroglobulin.

2.4. Auswertung

Die Berechnung der Korrelation und des Korrelationskoeffizienten erfolgte mit einem FORTRAN-Programm am Rechenzentrum der Universität Tübingen.

Die mittleren Blutdruckwerte wurden nach folgender Formel errechnet:

$$\text{mittlerer RR} = \frac{2 \times \text{systolischer Wert} + \text{diastolischer Wert}}{3}$$

3. Ergebnisse

3.1. $ß_2$-Mikroglobulin bei Gesunden und bei primärer Hypertonie

In der Gruppe der 18 Normalpersonen lagen die $ß_2$-Mikroglobulinwerte zwischen o,9 und 1,44 mg/l Serum.

Alter J	$ß_2$-Mikroglobulin mg/l
44	1,o4
19	1,44
17	1,o
4o	o,92
19	o,92
41	o,98
37	1,24
51	1,o4
49	1,4
66	1,12
33	1,12
49	1,24
46	1,24
37	1,o4
43	1,32
52	1,4
23	1,o
23	o,9

Statistisch ergibt sich ein Mittelwert von 1,13 mg/l Serum mit einer Standardabweichung von o,182 mg/l. Der Normbereich innerhalb zweifacher Standardabweichung liegt demzufolge zwischen o,77 und 1,49 mg/l Serum.

Bei den Hypertonikern ergab sich folgende Verteilung der Werte (Abb.1).

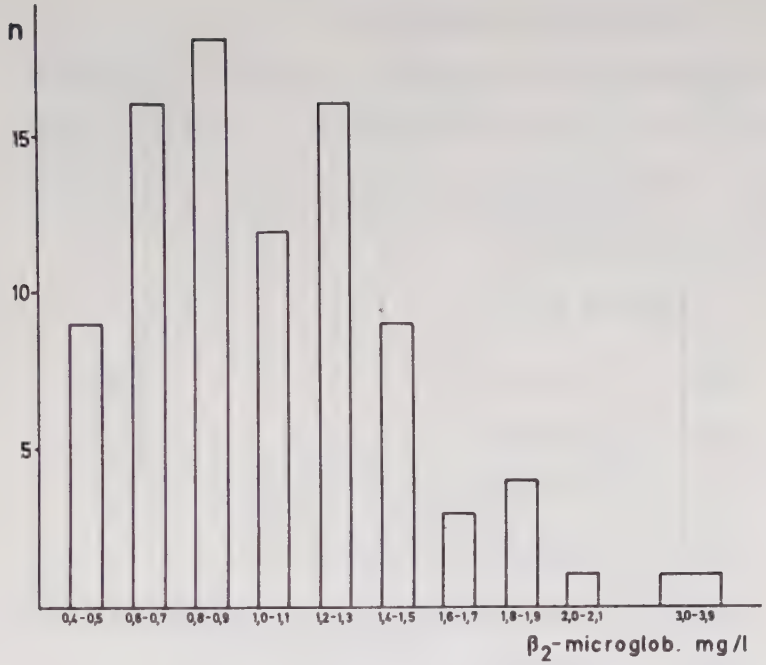

Abb.1 : graphische Darstellung der Verteilung der $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen von 9o Patienten mit primärer Hypertonie

Dabei ergab sich ein Mittelwert von 1,11 mg/l Serum und eine Standardabweichung von o,49; somit ein Bereich innerhalb doppelter Standardabweichung zwischen o,13 und 2,o9 mg/l, beziehungsweise innerhalb einfacher Standardabweichung zwischen o,62 und 1,6 mg/l Serum.

3.2. β_2-Mikroglobulin und Natrium

Die graphische Darstellung der Natriumwerte in Abhängigkeit von den β_2-Mikroglobulinwerten der untersuchten Personen ergab eine breite Streuung der Werte. Eine Korrelation zwischen Natrium und β_2-Mikroglobulin im Serum ist nicht erkennbar (Abb. 2).

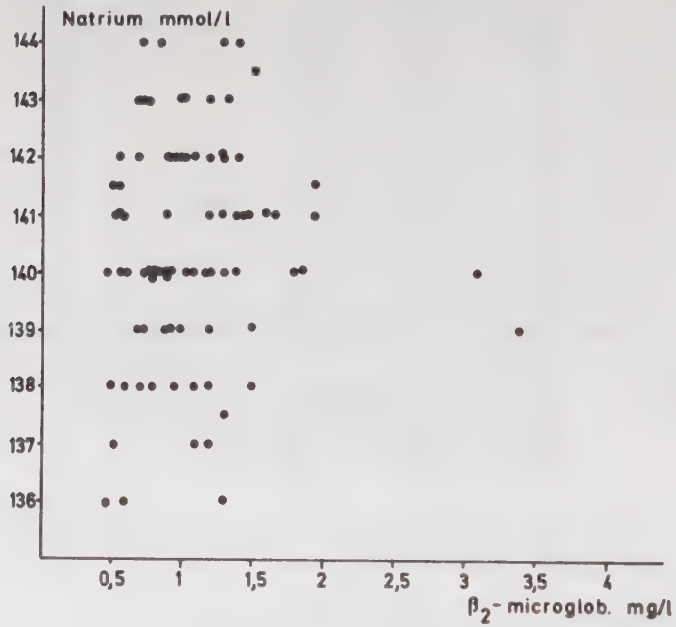

Abb. 2: Darstellung der Natriumwerte in Abhängigkeit der β_2-Mikroglobulinkonzentrationen von 9o Hypertonikern

3.3. β_2-Mikroglobulin und Kalium

Die Kaliumwerte der untersuchten Hochdruckpatienten lagen im Normbereich zwischen 3,5 und 5 mmol/l Serum. Lediglich die Werte von 5 Personen lagen etwas unterhalb dieser Norm (Abb. 3).

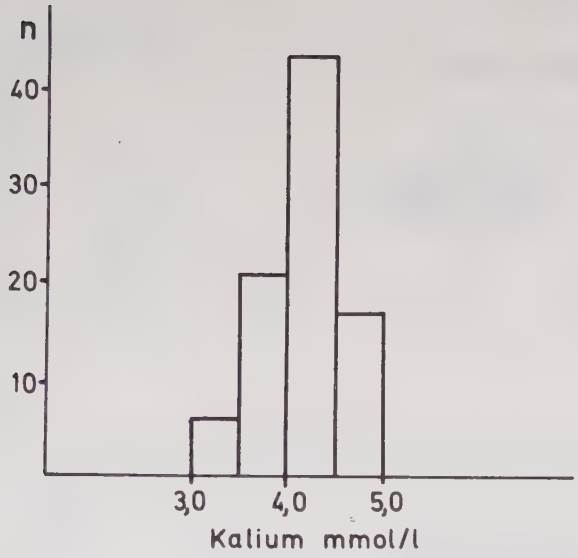

Abb. 3 : Verteilung der Kaliumwerte von 9o Patienten mit primärer Hypertonie

Die graphische Darstellung der Kaliumwerte in Abhängigkeit von den $ß_2$-Mikroglobulinwerten ergab eine breite Streuung der Werte innerhalb des Normbereichs.
Eine Korrelation ist nicht erkennbar (Abb. 4).

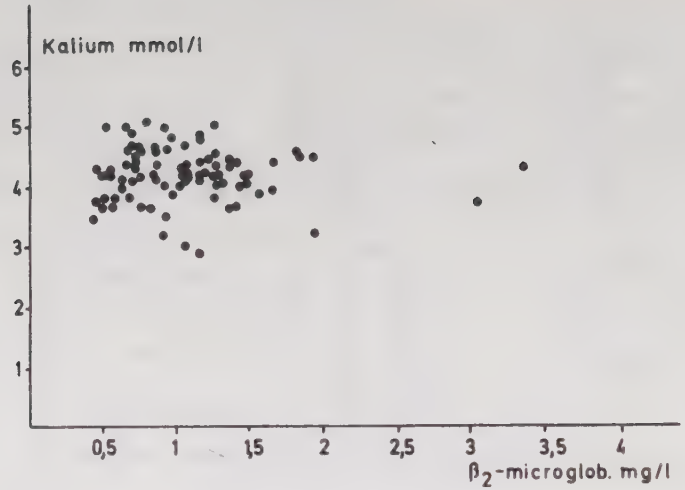

Abb.4 : Darstellung der Kaliumwerte in Abhängigkeit von den $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen der Patienten mit primärer Hypertonie

3.4. $ß_2$-Mikroglobulin und Kreatinin

Die Kreatininwerte der untersuchten Patienten lagen im Bereich von 6o bis 14o µmol/l Serum.

Die graphische Darstellung der Serumspiegel in Abhängigkeit von den $ß_2$-Mikroglobulinwerten ergab eine breite Streuung der Werte über den gesamten Bereich (Abb. 5).

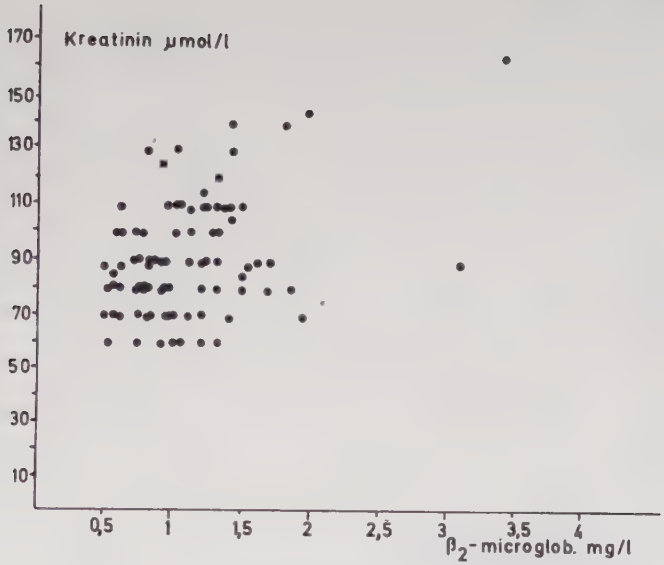

Abb. 5: Darstellung der Serumkreatininwerte in Abhängigkeit von den $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen der 9o Hypertoniker

3.5. $ß_2$-Mikroglobulin und Plasmareninaktivität

Bei keiner der untersuchten Personen war die Plasmareninaktivität pathologisch erhöht. Eine lineare Darstellung der Plasmareninaktivität gegenüber den $ß_2$-Mikroglobulinwerten zeigte keine Korrelation (Abb. 6).

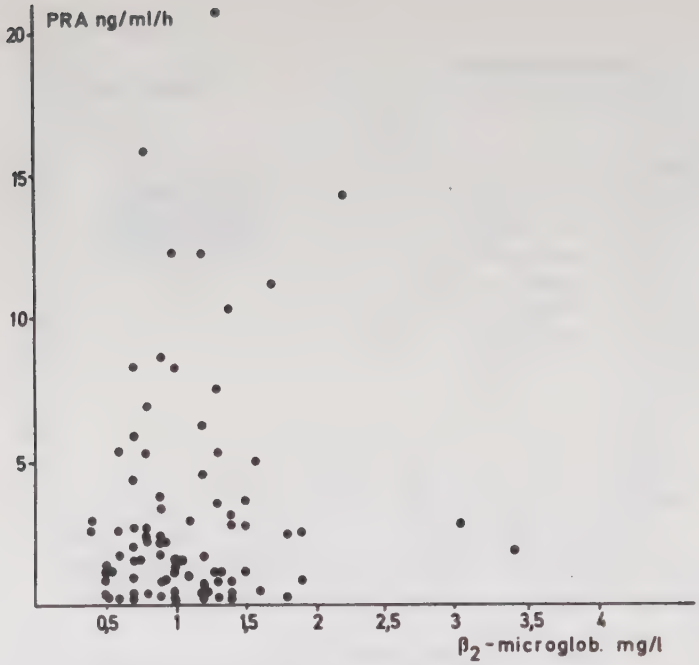

Abb. 6 : Darstellung der Plasmareninaktivität in Abhängigkeit von den $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen der 9o Patienten mit primärer Hypertonie

3.6. $ß_2$-Mikroglobulin und Lebensalter

Die Untersuchung der Abhängigkeit der $ß_2$-Mikroglobulinserumspiegel vom Alter der untersuchten Hochdruckpatienten ist in Abbildung 7 dargestellt.

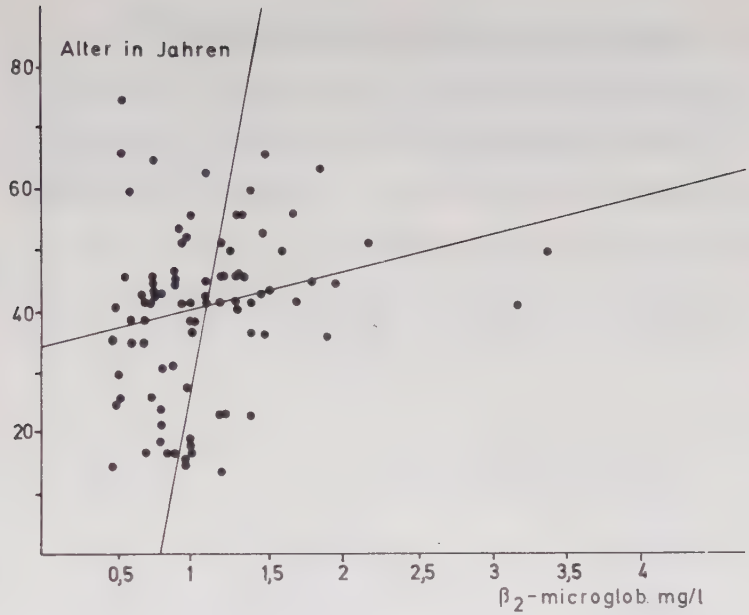

Abb. 7 : Darstellung des Lebensalters in Abhängigkeit von den ß$_2$-Mikroglobulinkonzentrationen der 9o Hypertoniker

Rechnerisch zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Lebensalter der Patienten und ihrem ß$_2$-Mikroglobulinserumspiegel. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = o,2198$ mit einem Wahrscheinlichkeitswert von $p < o,o25$.

3.7. Lebensalter und mittlere Blutdruckwerte

Die mathematische Berechnung einer Abhängigkeit zwischen den mittleren Blutdruckwerten und dem Lebensalter der untersuchten Hypertoniker ergab ebenfalls eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0{,}5347$ und einem Wahrscheinlichkeitswert von $p < 0{,}0005$. Die graphische Darstellung ergab folgendes Bild (Abb. 8).

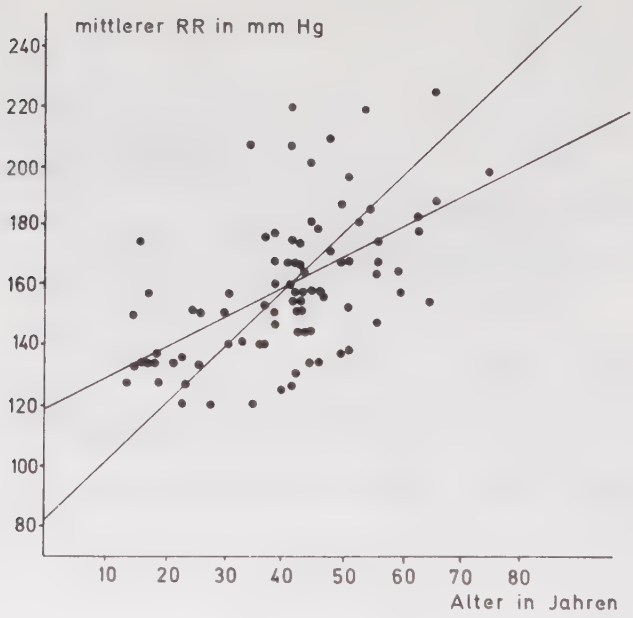

Abb.8: Darstellung der mittleren Blutdruckwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter der Hypertoniker (n= 89)

3.8. $ß_2$-Mikroglobulin und mittlere Blutdruckwerte

Die graphische Darstellung der mittleren Blutdruckwerte in Abhängigkeit von den $ß_2$-Mikroglobulinwerten ergab folgendes Bild (Abb. 9)

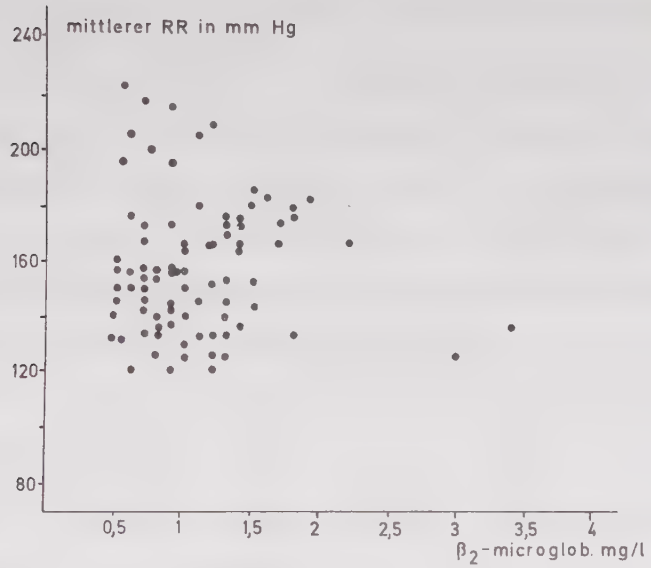

Abb. 9: Darstellung der mittleren Blutdruckwerte in Abhängigkeit von den $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen der Hypertoniker (n=89)

Die Berechnung ergab keine Korrelation zwischen den gemessenen $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen im Serum und dem mittleren Blutdruckwert bei den untersuchten Patienten mit primärer Hypertonie.

3.9. Ergebnisse der Untersuchung am Patienten mit Nierentransplantat

3.9.1. Fallbeschreibung

Herr O. wurde seit dem 14.1.1974 aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Glomerulonephritis in der Medizinischen Poliklinik zweimal wöchentlich neun Stunden hämodialysiert. Der Blutdruck war in den letzten Monaten mit Clonidin (3oo mg morgens, 15o mg abends), Dihydralazin (12,5 mg morgens und abends) und Propranolol (4o mg morgens und abends) gut eingestellt. Die Blutdruckwerte lagen zwischen 13o und 15o mm Hg systolisch und 8o und 1oo mm Hg diastolisch.

Am 8.6.1976 wurde von einem Unfallopfer mit dissoziiertem Hirntod ohne Herz-Kreislaufstillstand eine Niere entnommen und Herrn O. in die linke Fossa iliaca transplantiert. Die warme Ischämiezeit der transplantierten Niere war sehr kurz. Die Operation verlief komplikationslos, es kam zu keiner perakuten Abstoßungsreaktion. Postoperativ setzte die Diurese sofort ein. Die immunsuppressive Therapie wurde eingeleitet mit Azathioprin (15o mg) und Prednisolon (25o mg). Der Blutdruck konnte mit Clonidin (15o mg) zwischen 18o und 16o mm Hg systolisch und 1oo mm Hg diastolisch gehalten werden. Am zweiten Intensivbehandlungstag lag die Gesamtausfuhr bei 213o ml. Das Hämoglobin lag bei 5,o g%, BUN 26 mg% und das Kreatinin bei 371 µmol/l. In den folgenden Tagen lag die Ausfuhr weiterhin bei 2ooo ml in 24 Stunden. Das Serumkreatinin fiel bis auf 114,9 µmol/l.

Die Fibrinogenspaltprodukte im Urin lagen zwischen 1o und 4o ng/ml.

3.9.2. $ß_2$-Mikroglobulinwerte des Patienten mit Nierentransplantat

Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden postoperativ die Kreatininserumspiegel und die $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen bestimmt. Die graphische Darstellung zeigt einen frühen Anstieg des $ß_2$-Mikroglobulins bei noch relativ niedrigen Kreatininwerten im Serum (Abb. 1o). Die Maxima beider Kurven liegen in den Monaten November/Dezember 1976. Eine Punktion des Transplantates ergab zu dieser Zeit den histopathologischen Befund einer schweren Abstoßungsreaktion von chronischem Charakter. Die transplantierte Niere wies eine interstitielle Fibrose auf.

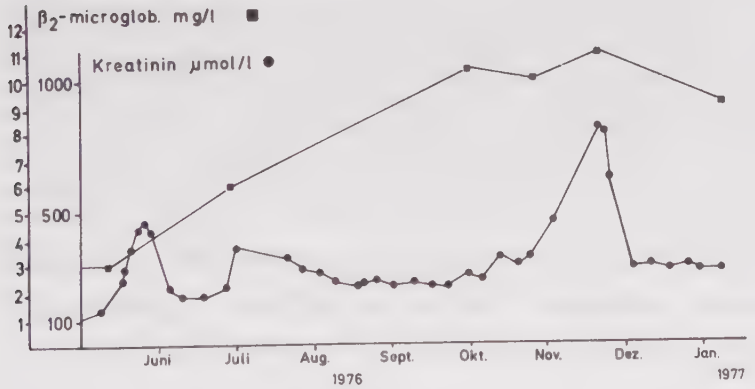

Abb. 1o

Postoperative Verlaufskurve der $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen und der Serumkreatininwerte des Patienten mit Nierentransplantat

4. Diskussion

4.1. $ß_2$-Mikroglobulinkonzentration im Serum bei Gesunden und bei Hypertonikern ohne eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Untersuchung von Evrin (13), die 112 gesunde Personen im Alter von 17 bis 76 Jahren umfaßte, wurde für die Serumkonzentration ein Normalbereich von o,8 bis 2,4 mg/l ermittelt. Dabei ging man von einem Mittelwert von 1,6 mg/l aus und legte einen Bereich doppelter Standardabweichung nach oben und unten fest. Zwischen den Geschlechtern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Normalwerte von 18 gesunden Personen im Alter zwischen 17 und 66 Jahren ermittelt, wobei sich ein Bereich zwischen o,77 und 1,5 mg/l bei einem Mittelwert von 1,13 mg/l ergab.

Der Mittelwert bei den untersuchten Hypertonikern lag bei 1,11 mg/l $ß_2$-Mikroglobulin im Serum. Die Serumspiegel von 14 Patienten lagen auffallend niedrig; nämlich im Bereich zwischen o,48 und o,76 mg/l. Damit liegen sie also unterhalb der unteren Grenze der von Evrin (13) bestimmten Normalwerte. Diese 14 Patienten ließen keine gemeinsamen Merkmale, weder des Alters noch des Geschlechts, erkennen.

Da in weiten Bereichen die Aminosäurensequenz des $ß_2$-Mikroglobulins homolog ist der der konstanten Region der leich-

ten und schweren Ketten von Immunglobulinen (23, 29), könnte vermutet werden, daß die 14 Patienten sich zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einem noch nicht erkannten Infekt auseinandersetzten und daher mehr Immunglobuline bildeten.

4.2. $ß_2$-Mikroglobulin und Kreatinin, Natrium, Kalium und Plasmareninaktivität bei Hypertonikern

Die Untersuchungen im Hinblick auf eine Korrelation zwischen $ß_2$-Mikroglobulin und Kreatinin, Natrium und Kalium zeigten keinen signifikanten Zusammenhang. Möglicherweise sind die Parameter des Elektrolythaushaltes weniger empfindlich im Hinblick auf das Involutionsgeschehen im Nierengewebe. Das Ergebnis einer von Wibell, Evrin und Berggård im Jahre 1973 (32) durchgeführten Untersuchung, die eine hohe Korrelation zwischen Kreatinin und $ß_2$-Mikroglobulinserumspiegeln erbrachte, bezog sich auf eine schon eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate mit schon erhöhten Kreatininwerten. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch bei dieser Untersuchung am Patienten mit Nierentransplantat (s.o.).

Die Plasmareninaktivität im Serum der untersuchten Hypertoniker lag in einem weitgestreuten Bereich innerhalb der Normbreite. Es ließ sich keine Korrelation zu den $ß_2$-Mikroglobulinwerten nachweisen.

4.3. $ß_2$-Mikroglobulin und Lebensalter der Hypertoniker

Wie alle anderen Organe des menschlichen Körpers so ist auch die Niere einer altersbedingten Veränderung hinsichtlich Struktur und Funktion unterworfen. Als gesichert kann angesehen werden, daß sich das Nierengewicht vom 3o. Lebensjahr an allmählich vermindert und eine fortschreitende Involution des Organs stattfindet. Die Altersniere ist kleiner und hat eine festere Konsistenz. Dies wird auf einen Parenchymschwund zurückgeführt. Glomerula und zugehörige Tubuli gehen miteinander zugrunde. Dieser Schwund von funktionellem Gewebe wird durch Fettgewebe ersetzt. Bürger hat 196o die Nierenfunktion im Alter hinsichtlich der harnpflichtigen Substanzen untersucht und kam zu dem Ergebnis, daß sowohl der Reststickstoff als auch die Harnsäure statistisch signifikant in den höheren Lebensjahren ansteigen (6). Nach Schirmer (28) sind auch die Mittelwerte für die Xanthoproteine mit fortgeschrittenem Alter erhöht. Reubi und Vorburger (26, 27) wiesen auf die Altersabhängigkeit der Harnstoff- und Kreatininclearance hin. Beide zeigten eine deutliche Verminderung. Ebenso nimmt mit dem Alter die Phenolsulfophthaleinausscheidung ab.

Auch Evrin und Wibell (13) fanden, daß mit zunehmendem Alter eine Zunahme der $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen im Serum zu vermerken war. Zwischen den Geschlechtern ergaben sich keine Unterschiede.

Wibell und Karlsson (33) kamen in ihrer Studie, in der sie verschiedene Altergruppen getrennt untersuchten und dann vergleichend nebeneinander stellten, zu dem gleichen Ergebnis. Da sie einen weiteren Parameter in ihre Testreihen mithineingenommen hatten, nämlich die glomeruläre Filtrationsrate, und dort mit zunehmendem Alter eine Abnahme der GFR fanden, vermuteten sie darin einen Zusammenhang.

Denkbar wäre aber auch ein Zusammenhang zwischen der Dauer des Hochdrucks und dem Anstieg des $ß_2$-Mikroglobulinspiegels, da es sich bei unseren Patienten um Hypertoniker handelte. Jedoch ist eine solche Untersuchung nur schwer durchzuführen, da eine exakte Bestimmung des Beginns einer Hypertonie schlecht auszumachen ist. Dies scheitert an der oft zufälligen Entdeckung eines Bluthochdrucks und wahrscheinlich auch an der Erinnerungsfähigkeit des Patienten.

Zu erwägen ist jedoch, daß über einen länger dauernden Hypertonus und die daraus resultierende Nierenschädigung mit einer indirekten Beeinflussung der $ß_2$-Mikroglobulinwerte zu rechnen ist.

4.4. Hochdruck und Lebensalter

Erhöhte Blutdruckwerte sind im fortgeschrittenen Alter besonders häufig. Die Angaben aus verschiedenen Studien schwanken aber erheblich, weil die Meßbedingungen unterschiedlich sind, weil teils einmalige, teils wiederholte

Messungen zugrundegelegt wurden, weil Personen mit normalem Blutdruck unter antihypertensiver Therapie anders berücksichtigt wurden etc. Insgesamt kann man damit rechnen, daß ohne medikamentöse Therapie jenseits des 65. Lebensjahres etwa 3o bis 5o % aller Menschen bei der Erstmessung Blutdruckwerte von 16o zu 95 mm Hg und darüber haben (15, 18, 21). Dieser Prozentsatz vermindert sich bei wiederholten Messungen deutlich. In etwa einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle ist lediglich der systolische Wert überschritten. Eine eindeutige Bevorzugung eines Geschlechts läßt sich aus den vorliegenden Zahlen nicht ableiten. Insgesamt ist die Hypertonie im Alter derart häufig, daß sie als typische, reguläre - fast könnte man sagen physiologische - Alterserscheinung bezeichnet werden kann, ähnlich den altersbedingten Veränderungen an der Haut, den Zähnen, den Haaren und den Augen.

4.5. $ß_2$-Mikroglobulin und Hochdruck der untersuchten Patienten mit primärer Hypertonie

Während die vorliegende Untersuchung eine Korrelation sowohl zwischen dem Lebensalter der untersuchten Personen und dem $ß_2$-Mikroglobulinserumspiegel als auch zwischen den Hochdruckwerten und dem Lebensalter erkennen ließ, zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der $ß_2$-Mikroglobulinkonzentration im Serum und dem mittleren Blutdruckwert.

Hier muß wahrscheinlich noch ein weiterer Parameter mitbedacht werden. Aus den anamnestischen Angaben ging näm-

lich in der Regel nicht hervor, wie lange der Bluthochdruck des betreffenden Patienten schon bestand. Möglicherweise würde ein Zusammenhang sichtbar zwischen $ß_2$-Mikroglobulin im Serum und den mittleren Blutdruckwerten bei Hypertonikern, wenn dieser Faktor mit in die Rechnung einginge.

4.6.1. $ß_2$-Mikroglobulinkonzentration und Funktionsfähigkeit einer transplantierten Niere

Eine vergleichende Darstellung der $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen und der Kreatininspiegel im Serum eines Patienten mit transplantierter Niere zeigte unterschiedliche Veränderungen im Verlauf. Interessant ist der Zusammenhang der beiden Parameter in den Monaten August und September. Zu Anfang des Monats trat bei dem Patienten eine Hämaturie auf. Daraufhin wurde das Transplantat zweimal bestrahlt, einmal mit 1oo und einmal mit 5o rad. In dieser Zeit liegen die Kreatininserumspiegel zwischen 22o und 3oo µmol/l und zeigen keine signifikanten Schwankungen, während die $ß_2$-Mikroglobulinkonzentration im Serum kontinuierlich ansteigt. Es kommt zu einer weiteren Phase mit Hämaturie, Proteinurie und Beinödemen. Dieser Verlauf findet bei unverändertem Kreatininspiegel, jedoch bei über 1o mg/l erhöhtem $ß_2$-Mikroglobulinspiegel statt. Die klinische Untersuchung zeigt zu dieser Zeit eine vermehrte Spannung des Transplantates und läßt den Verdacht aufkommen, daß es sich um einen glomerulonephritischen

Schub handelt. Von diesem Zeitpunkt an steigen auch die Kreatininwerte im Serum an. Die Biopsie wird daraufhin am 2.11.1977 durchgeführt und erbringt die Diagnose einer chronischen Abstoßung des Transplantates mit schwerer interstitieller Fibrose. Mitte des Monats Dezember entschloß man sich zur einmaligen Hämodialyse, um die mittlerweile über 8oo mol/l angestiegenen Kreatininwerte zu senken. Es wurde der gleiche Spiegel zwischen 2oo und 3oo µmol/l erreicht wie vor dieser kritischen Phase, jedoch blieben die stark erhöhten $ß_2$-Mikroglobulinwerte unverändert im Bereich über 9 mg/l.

Peterson (24) und Nakamuro (2o) wiesen schon unabhängig von einander darauf hin, daß $ß_2$-Mikroglobulin ein Teil des HL-A-Immunsystems ist, das mitbestimmend ist für die Toleranz eines Transplantates. Braumann und Mitarbeiter konnten darüber hinaus nachweisen, daß eine ausgeprägte Korrelation besteht zwischen dem $ß_2$-Mikroglobulinplasmaspiegel und dem Kreatininspiegel der transplantierten Patienten. Sie sahen in der Bestimmung des $ß_2$-Mikroglobulinspiegels einen Schlüssel für die Früherkennung des funktionellen Status und der akuten oder chronischen Abstoßung eines Transplantates (4, 2o, 24).

In diesem Zusammenhang wäre eine vergleichende Untersuchung interessant zwischen dem Anstieg der Fibrinogenspaltprodukte im Urin und dem Anstieg der $ß_2$-Mikroglobulinwerte im Serum beim transplantierten Patienten.

4.6.2. Fibrinogenspaltprodukte und β_2-Mikroglobulin

Fibrinogenspaltprodukte (Fibrinogen Degradation Products = FDP) entstehen beim Abbau von Fibrin und Fibrinogen durch Streptokinase und Plasmin. Sie wurden zuerst von Ferri und Ferreira (14) in verschiedenen pathologischen Seren nachgewiesen. Durch die Entwicklung eines empfindlichen immunologischen Hämagglutinationstestes konnten auch bei 95 % normaler Personen Fibrinogenspaltprodukte festgestellt werden.
In jüngster Zeit wurde auch die Bedeutung der FSP im Urin untersucht, wobei sich herausstellte, daß ihr Nachweis in normalen Urinportionen gesunder Personen nicht möglich war. Bei verschiedenen Nierenerkrankungen (7, 8) wurden jedoch FSP-Spiegel bis zu 1oo ng/ml gefunden.

Es gilt heute als erwiesen, daß diese Untersuchungen einen potentiellen Wert bei der Differentialdiagnose der Glomerulonephritiden (8) und bei der Kontrolle der Immunreaktion nach Nierentransplantation (9) besitzen. Nach der Transplantation einer Niere wurden bei Rejektion des Transplantates FSP-Spiegel bis zu 1oo ng/ml nachgewiesen. Eine wiederholte Untersuchung auf Fibrinogenspaltprodukte im Urin ermöglicht daher, eine beginnende Abstoßung zu erkennen, bevor sie in anderer Weise ersichtlich wird. Bei einer erfolgreichen immunsuppressiven Therapie fällt der FSP-Spiegel dagegen sehr schnell ab.

Im Falle des transplantierten Patienten in dieser Untersuchung läßt sich eine Korrelation zwischen der immunsuppressiven Therapie und der Höhe der FSP-Spiegel im Urin über einen längeren Zeitraum nachweisen. Jedoch ist diese Bestimmung nicht geeignet zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit des transplantierten Organs, denn auch zu einem Zeitpunkt hoher immunsuppressiver Therapie und niedriger FSP-Spiegel war die einwandfreie Funktion des Transplantates nicht mehr gewährleistet, wie der histopathologische Befund und der Vergleich der Kreatinin- und $ß_2$-Mikroglobulinwerte ergab.

Es bietet sich daher eine Kombination beider Bestimmungen für die Kontrolle einer transplantierten Niere an. So könnte man in der FSP-Bestimmung weiterhin ein gutes Maß für die Effektivität der Immunsuppression haben, während die $ß_2$-Mikroglobulinbestimmung im Serum für die Beurteilung der Funktionsfähigkeit des Transplantates herangezogen werden könnte.

5. Zusammenfassung

Im Serum von 9o Patienten mit primärer Hypertonie wurden innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren die $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen mittels des Phadebas-$ß_2$-micro-Tests bestimmt und auf eine Korrelation hin untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß zwischen $ß_2$-Mikroglobulin und dem Lebensalter der untersuchten Personen wie auch zwischen dem Lebensalter und den mittleren Blutdruckwerten eine positive Korrelation bestand, nicht jedoch zwischen $ß_2$-Mikroglobulin und mittleren Blutdruckwerten eine Korrelation nachweisbar war.

Bei einem Patienten mit transplantierter Niere wurden innerhalb eines Zeitraumes von 18 Monaten die Kreatininwerte und die $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen im Serum, sowie die Fibrinogenspaltprodukte im Urin bestimmt. Bei dieser Untersuchung zeigte sich, daß die $ß_2$-Mikroglobulinkonzentrationen im Serum ein gutes Maß für die Funktionsfähigkeit einer transplantierten Niere ist. Die Fibrinogenspaltprodukte stellten dagegen lediglich ein gutes Maß für die Effektivität der immunsuppressiven Therapie dar.

6. Literaturverzeichnis

1. Berggård, I. and Bearn, A.G.:
Isolation and properties of a low molecular weight $ß_2$-globulin occuring in human biological fluids.
J. Biol. Chem. 243, 4o95-41o3 (1968).

2. Bernier, G.M. and Conrad, M.E.:
Catabolism of human $ß_2$-microglobulin by the rat kidney.
Am. J. Physiol. 217, 1359-1369 (1969).

3. Bernier, G.M. and Fanger, M.W.:
Synthesis of $ß_2$-microglobulin by stimulates lymphocytes.
J. Immunol. 1o9, 4o7-4o9 (1972)

4. Bernier, G.M. and Post, R.S.:
$ß_2$-microglobulin. A marker of renal homocraft survival.
Transplantation 15, 176-179 (1973)

5. Braumann, H., Etienne, J., Dupont, E. et alii :
Plasma $ß_2$-microglobulin in kidney transplant patients.
Acta Clinica Belgica, Vol. 31, Suppl. 8,38-43 (1976).

6. Bürger, M.
Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose
4. Auflage , Leibzig, VEB Georg Thieme (196o).

7. Clarkson, A.R. and Cash, J.D.:
Serum and urinary fibrin/fibrinogen degradation products in renal disease.
Scand. J. Haemat. Suppl. 13, 331 -345 (1972).

8. Clarkson, A.R., MacDonald, M.K., Petrie, J.J.B., Cash, J.D., Robson, J.S.:
Serum and urinary fibrin/fibrinogen degradation products in glomerulonephritis.
British med. J. 3, 447-451 (1971).

9. Clarkson, A.R., Morton, J.B., Cash, J.D.:
Urinary fibrin/fibrinogen degradation products after renal homotransplantation.
Lancet 2, 1220-1223 (1970).

10. Evrin, P-E. and Nilsson, K.:
$ß_2$-microglobulin production in vitro by human hematopoitec, mesenchymal, and epithelial cells.
J. Immunol. 112, 137- 144 (1974).

11. Evrin, P-E. and Pertoft, H.:
$ß_2$-microglobulin in human blood cells.
J. Immunol. 111, 1147-1154 (1973).

12. Evrin, P-E., Peterson, P-A. et alii :
Radioimmunoassay of $ß_2$-microglobulin in human biological fluids.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 28, 439-443 (1971).

13. Evrin, P-E. and Wibell, L.:
The serum levels and urinary excretion of $ß_2$-microglobulin in apparently healthy subjects.
Scand. J. clin. Lab. Invest 29, 69-74 (1972).

14. Ferri, R.G. and Ferreira, H-G.:
Immunochemical studies of the circulating products of fibrinogenolysis in certain pathological conditions.
Vox Sang. 8, 356-362 (1963).

15. Forette, F. et alii:
Hypertension artérielle du sujet âgé prévalence en milieu long séjour.
Nouv. Presse méd. 3, 2997-2998 (1975).

16. Johannsson, B.G. and Ravnskov, U.:
The serum level and urinary excretion of $ß_2$-microglobulin, $α_2$-microglobulin and lysozyme in renal disease.
Scand. J. Urol. Nephrol. 6, 249-256 (1972).

17. Jonasson, L-E., Evrin, P-E., Wibell, L.:
Content of $ß_2$-microglobulin and albumin in human amniotic fluid.
Acta Obsted. Gynecol. Scand. 53, 49-58 (1974)

18. Master, A.M.
Normal Blood Pressure and Hypertension.
Lea and Febiger, Philadelphia 1952.

19. Maunsbach, A.B. and Christensen, E.I.:
Lysosomal accumulation and digestion of $ß_2$-microglobulin in rat kidney tubules.
IRCS 2, 1737 (1974)

2o. Nakamuro, K.,Tanigaki, N., and Pressmann, D.:
Multiple common properties of human $ß_2$-microglobulin and the common portion fragment derived from HL-A-antigen molecules.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 7o, 2863-2865 (1973).

21. National Center of Health Statistics:
Hypertension an hypertensive heart disease in adults. United States 196o - 62, Public Health Service Publication 1ooo, Series 11, Nr. 13, Government Printing Office, Washington, D.C. (1966).

22. Peterson, P.A., Evrin, P-E., Berggård, I.:
Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: Determination of urinary excretion of $ß_2$-microglobulin, albumin and total protein.
J. Clin. Invest. 48, 1189-1198 (1969).

23. Peterson, P.A., Cummingham, B.A. et alii:
$ß_2$-Mikroglobulin - A free immunoglobulin domain.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)69, 1697-17o1 (1972).

24. Peterson, P.A., Rask, L. and Lindblom, J.B.:
Highly purified papain-solubilized HL-A-antigens

contains $ß_2$-microglobulin.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 71, 35-39 (1974)

25. Poulik, M.D., Bloom, A.D.:
$ß_2$-microglobulin production and secretion by lymphocytes in culture.
J. Immunol. 11o, 143o-1433 (1973)

26. Reubi, F.
Nierenkrankheiten
Huber, Bern (196o).

27. Reubi, F., Vorburger, C.:
Nierenkrankheiten
in Doberauer, W., Hittmaier, A., Nissen, R., Schulz, F.H.: Handbuch der praktischen Geriatrie Bd. 2
Enke, Stuttgart (1967).

28. Schirmer, K.
Die Xanthoproteinreaktion und ihre Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.
Z. f. Alternsforschung 19, 235-239 (1966)

29. Smithies, O., Poulik, M.D.:
Initiation of protein synthesis ad an unusual position in an immunoglobulin gene.
Science 175, 187-189 (1972).

3o. Wibell, L.:
Studies of $ß_2$-microglobulin in human serum, urine,

and amniotic fluid.
Acta Universitatis Upsaliensis, Nr. 183 (1974).

31. Wibell, L., Evrin, P-E.:
Urinary $ß_2$-microglobulin in patients with renal disease- A study during augmented diureses
Pharmacia Uppsala (1975).

32. Wibell, L., Evrin, P-E., Berggård, I.:
Serum $ß_2$-microglobulin in renal disease.
Nephron 1o, 32o-331 (1973).

33. Wibell, L., Karlsson, F.A.:
The serum level of $ß_2$-microglobulin ($ß_2$)- a low molecular weight protein.
Protides Biol. Fluids 23, 343-347 (1975).

An dieser Stelle möchte ich Frau Professor Dr. med. R. Rössler für ihre Anregung und überaus große Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sehr herzlich danken.

Ebenso gilt mein Dank der medizinisch-technischen Assistentin im Labor von Frau Prof. Dr. med. R. Rössler, Frau Gaco, für ihre freundliche und sachkundige Hilfe bei der Durchführung der Testreihen.

Zu danken habe ich außerdem dem Fotographenmeister, Herrn Th. Wiehr, für seine Hilfe bei der Anfertigung der graphischen Darstellungen.

7. Lebenslauf

Am 20. September 1949 wurde ich, Jürgen Mohr, als Sohn des Elektromaschinenbauers Joachim Mohr und seiner Ehefrau Lieselotte, geborene Wiemann, in Remscheid geboren. Im Jahre 1956 wurde ich in Remscheid eingeschult. 1961 wechselte ich auf die Städtische Realschule über und erhielt 1966 das Zeugnis der mittleren Reife. Danach besuchte ich das Aufbaugymnasium für Realschulabsolventen am Leibniz-Gymnasium in Remscheid. 1969 erhielt ich dort das Reifezeugnis.

Im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der evangelischen Theologie an der Kirchlichen Hochschule Wuppertal, wechselte von dort 1970 auf die Eberhard-Karls-Universität nach Tübingen. In dieser Zeit arbeitete ich immer wieder aushilfsweise als Helfer im Krankenpflegedienst an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik. Dort entdeckte ich meine Neigung für den ärztlichen Beruf und beschloß, meiner theologischen Ausbildung das Studium der Medizin anzuschließen.

Im Sommer 1974 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen, anfangs noch parallel zu den letzten theologischen Semestern. Im Wintersemester 1975/76 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung, ein Jahr später das erste ärztliche Examen. Im Frühjahr 1979 bestand ich das zweite ärztliche Examen und am 22. April 1980 den dritten Teil.